EVALUAREA STUDIILOR TERAPEUTICE

O. Sgarbură[1], B.O. Popescu[2], O. Băjenaru[2]
[1]Catedra de Psihologie Medicală şi Psihosomatică, UMF Carol Davila, Bucureşti
[2]Catedra de Neurologie, S.U.U.B., Facultatea de Medicină, UMF Carol Davila, Bucureşti

REZUMAT

Studiile terapeutice reprezintă o preocupare majoră a lumii medicale: atât a medicilor, cât şi a agenţiilor farmaceutice, firmelor producătoare sau companiilor de studii clinice. Standardele metodologice ale unor astfel de studii au crescut în ultimul timp, iar societăţile academice sunt preocupate de realizarea unor ghiduri terapeutice care să sintetizeze rezultatele lor. Totuşi viteza cu care este revizuită literatură este mai mică decât viteza cu care ajung să fie utilizate în practică medicamente. De aceea este important pentru medici să cunoască tipurile de studii terapeutice şi criteriile validităţii şi utilităţii lor.
Cuvinte cheie: Medicină bazată pe dovezi; tratament; intention-to-treat; NNT; RCT

ABSTRACT

The therapy studies are a main concern for the entire healthcare community: doctors, pharmaceutic agencies, producers and clinical research companies are all involved in the decision-making process concerning the most useful drugs on the market. The methodological standards of such studies have undergone a long process of improvement meanwhile the academic societies have produced reviews and therapeutic guides that synthetize the therapeutic knowledge. However the velocity of literature reviewing is lower than the velocity of drug use in practice. Therefore it is important for doctors to know the main therapy study types and the criteria for validity and usefulness.
Key words: Evidence-based medicine; therapy; intention-to-treat; NNT; RCT

Agenţiile de publicitate ştiu: reclama se bazează pe 3 verbe esenţiale aşezate în orice ordine – *do, learn, like* (încearcă produsul, află despre produs, preferă produsul). Dacă pentru produsele obişnuite casnice, cosmetice sau comestibile, obiectul reclamei poate fi încercat înainte de a fi cunoscut şi preferat, atitudinea medicilor faţă de medicamente poate adopta un singur scenariu – learn, like, do. Altfel spus, utilizarea unui medicament în practică nu se poate realiza, din punct de vedere etic, decât după ce medicul s-a informat despre medicamentul respectiv din studii corespunzătoare, realizate temeinic (learn), i-a plăcut ceea ce a aflat din studii considerând că este important de ştiut (like) şi a hotărât să utilizeze produsul în clinică la pacienţii adecvaţi (do).

Aceste 3 verbe din publicitate corespund în cazul studiilor terapeutice celor trei întrebări fundamentale:
1. Rezultatele acestui studiu terapeutic sunt valide?
2. Rezultatele valide ale acestui studiu sunt importante?
3. Dacă rezultatele sunt valide şi importante, atunci ele pot fi aplicate pacientului meu?

Înainte de a începe să detaliem modul în care clinicianul poate răspunde celor trei întrebări, trebuie să clasificăm studiile terapeutice în funcţie de tipul lor (tabelul 1):
- Studiile terapeutice individuale (de obicei trialuri randomizate şi controlate RCT – orb sau dublu orb)
- Recenziile sistematice şi metaanalizele (se bazează pe mai multe RCT individuale)

Tabelul 1
Descrierea principalelor tipuri de studii terapeutice

Tipul studiului	Caracteristici
Studii terapeutice individuale	Trialuri randomizate controlate (RCT), cu design orb sau dublu-orb
Recenzii sistematice	Analiza sistematică a tuturor studiilor privind un anumit tratament, poate aplica o serie de calcule statistice tuturor loturilor investigate în studii atunci când acestea sunt similare (meta-analiză). Oferă o recomandare de utilizare a tratamentului de tip A, B, C, D însoţită de nivelul de evidenţă.
Analize de decizie clinică (CDA- clinical decision analysis)	Comparaţia diferitelor strategii terapeutice într-o boală. Se finalizează cu un algoritm de decizie terapeutică
Analize economice	Analize de oportunitatea costului, cost-eficienţă, cost-beneficiu, cost-utilitate. Un indicator frecvent utilizat este QALY (quality-adjusted life-years): ani de viaţă ajustaţi pentru calitatea vieţii.

- Analizele de decizie clinică
- Analizele economice.

Parcurgerea literaturii dedicate terapiei ar trebui să înceapă de la recenziile sistematice care sunt plasate la un nivel ridicat al dovezilor şi pot oferi un grad de recomandare demn de luat în considerare.

STUDIILE INDIVIDUALE

Validitatea rezultatelor

Pentru a putea să discernem dacă rezultatele unui studiu terapeutic individual sunt valide trebuie să

răspundem la 5 întrebări majore şi la 2 întrebări minore (Sackett et al., 2000; Straus et al, 2005). Prezentăm în continuare aceste întrebări cu menţiunea că, în timp, odată cu dezvoltarea metodologiei studiilor, aspectele minore au căpătat importanţă şi deci ne putem aştepta ca întrebările considerate astăzi de fineţe să devină criterii majore.

Întrebări de bază:

1. Alocarea pacienţilor unui tratament s-a realizat randomizat?
2. Randomizarea a rămas necunoscută de către personalul care a inclus pacienţii în studiu?
3. La începutul studiului, grupurile au fost similare?
4. Urmărirea pacienţilor a fost suficient de lungă şi de completă?
5. Toţi pacienţii au fost analizaţi în grupul la care au fost repartizaţi randomizat?

Întrebări de fineţe:

6. Pacienţii, clinicienii şi personalul din studiu au rămas orbi la tratament?
7. Grupurile au fost tratate la fel, cu excepţia tratamentului experimental?

1. Randomizarea pacienţilor

Medicina bazată pe dovezi recomandă cu perseverenţă utilizarea studiilor randomizate în locul celor observaţionale. Nivelul de evidenţă al celor două tipuri de studii este diferit, fiind categoric în favoarea trialurilor randomizate controlate. Este firesc să ne întrebăm care sunt argumentele ştiinţifice ale unei astfel de diferenţieri.

În studiile observaţionale repartizarea pacienţilor în grupul de tratament sau în cel de placebo se face în funcţie de preferinţele medicului sau pacientului. Chiar dacă medicul nu este conştient că repartizează în lotul de tratament un anumit tip de pacienţi, el operează totuşi o selecţie. Adesea sunt incriminaţi în această selecţie factori precum: simptomatologia, severitatea bolii, comorbidităţile, alte medicamente utilizate. Aceste elemente pot fi, de fapt, factori de prognostic ce influenţează evoluţia tratamentului. Dacă factorii de prognostic nu sunt egal distribuiţi în cele două loturi atunci rezultatele studiului terapeutic sunt influenţate de această inegalitate. În afară de factorii de prognostic cunoscuţi sau pe care îi intuim, pot exista factori de prognostic la care nu ne-am gândi. De aceea singura cale prin care putem înlătura inegalitatea de distribuţia a oricăruia dintre factorii de prognostic cunoscuţi şi necunoscuţi este hazardul care presupune o repartizare randomizată a pacienţilor în cele două loturi (Altman et al, 1999).

Există exemple care confirmă aceste date teoretice. În urma studiilor observaţionale, deschise s-a considerat mult timp că în sindromul Guillain-Barré corticoterapia este utilă, iar asocierea corticoterapie-imunoglobuline este mai eficientă decât utilizarea intravenoasă doar a imunoglobulinelor (Goodall JA, 1974, The Dutch Guillain-Barré Study Group, 1994). Studiile randomizate şi controlate, analizate în recenzia sistematică Cochrane (van Koningsveld R, 2004, Hughes RA, 2006) au arătat că metilprednisolonul folosit singur agravează prognosticul bolii, iar utilizarea corticoizilor în asociere cu imunoglobulinele nu modifică efectul asupra bolii obţinut doar de imunoglobuline.

Metodele de randomizare în trialurile clinice sunt: randomizarea simplă, în bloc, stratificată şi în bloc, minimizarea. Randomizarea simplă poate utiliza numere aleatorii. În general se utilizează o listă de numere aleatorii generată de computer. Aceasta se poate găsi pe Internet (reproducere parţială în figura 1). Dacă este nevoie de două grupuri de pacienţi, se hotărăşte ca numerele pare să reprezinte lotul a (ex. corticosteroizi +Ig i.v.), numerele impare lotul b (ex. numai Ig i.v.). Se trage la sorţi punctul de pornire, iar apoi se determină lungimea secvenţei de numere. Spre exemplu, dacă trebuie să obţin două loturi diferite lungimea secvenţei N = 2xm, unde m este numărul de pacienţi doriţi în fiecare grup. Pentru exemplul de mai sus, să presupunem că doresc 10 pacienţi în fiecare grup, deci N = 20, iar cifra de pornire este trasă la sorţi ca fiind situată în rândul 2, coloana 14 (numărul care apare în bold). Secvenţa de 20 de cifre şi loturile corespunzătoare apar în figura 2. Se poate observa că în acest fel au fost alocaţi 11 pacienţi lotului b şi numai 9 lotului a, ceea ce constituie unul dintre dezavantajele metodei.

Alte modalităţi de randomizare au un design mai complicat şi nu le vom explica în continuare deoarece cunoaşterea noţiunilor de medicină bazată pe dovezi presupune înţelegerea critică a studiilor, nu realizarea lor. Totuşi considerăm că este necesară înţelegerea randomizării simple şi cunoaşterea avantajelor şi dezavantajelor fiecărei metode de randomizare deoarece calitatea randomizării poate diferenţia RCT-urile între ele. Principalele avantaje şi dezavantaje sunt figurate în tabelul 2 (după Machin şi Campbell).

39634 62349 74088 65564 16379 19713 39153 69459 17986 24537
14595 35050 404**69 27478 44526 67331 933**65 54526 22356 93208
30734 71571 83722 79712 25775 65178 07763 82928 31131 30196
64628 89126 91254 24090 25752 03091 39411 73146 06089 15630
42831 95113 43511 42082 15140 34733 68076 18292 69486 80468
80583 70361 41047 26792 78466 03395 17635 09697 82447 31405

Figura 1
Exemplu de listă de numere alocate randomizat

69 27478 44526 67331 933
abababaaabaaabbbbbbb

Figura 2
Alocarea pacienţilor în exemplul din articolul nostru

Tabelul 2

Avantajele şi dezavantajele principalelor metode de randomizare

Tip	Avantaje	Dezavantaje
Simplă	Uşor de utilizat	Poate genera loturi inegale
	Nepredictibilă	Poate să nu echilibreze factorii de prognostic
În bloc	Asigură număr aproape egal de pacienţi în fiecare grup	Poate să nu echilibreze factorii de prognostic
		Uşor predictibilă
Stratificată şi în bloc	Asigură număr aproape egal de pacienţi în fiecare lot şi echilibrează factorii de prognostic	Poate echilibra doar câţiva factori de prognostic
		Uşor predictibilă
Prin minimizare	Poate echilibra câţiva factori de prognostic	Necesită ca toate caracteristicile pacienţilor anterior incluşi să fie disponibile (dificilă)
		Potenţial predictibilă şi nu strict aleatorie

Atunci când pentru un anumit scenariu clinic nu există studii randomizate controlate care să răspundă întrebării noastre, putem urma piramida nivelurilor de evidenţă. Dacă un studiu nerandomizat a ajuns la concluzia că un tratament este ineficient sau dăunător, este foarte probabil ca rezultatele studiului să fie corecte. De cele mai multe ori, greşelile studiilor nerandomizate sunt rezultate fals pozitive (consideră eficient un tratament care în realitate nu este eficient), nu fals negative. De aceea ne putem bizui pe concluziile de tip negativ.

2. Repartizarea şi personalul din studiu

Este necesar să ştim dacă randomizarea a fost ascunsă şi faţă de clinicienii şi personalul care a inclus pacienţii în studiul terapeutic respectiv. Dacă repartizarea a rămas necunoscută atunci nu au fost influenţate nici loturile de pacienţi. Dacă medicii ştiau cărui lot îi va reveni următor caz inclus este posibil ca selecţia sau efectul descris să fie distorsionate.

Studiile nu specifică întotdeauna acest detaliu. Dacă randomizarea s-a făcut prin telefon, putem presupune că ea a rămas necunoscută de clinicieni.

3. Similaritatea loturilor

Este foarte important de urmărit într-un studiu dacă grupurile au fost similare la începutul studiului din toate punctele de vedere semnificative pentru prognostic, mai puţin tratamentul cercetat. În principiu randomizarea oferă o distribuţie echilibrată a factorilor de prognostic. Totuşi, aşa cum am arătat la diferitele metode de randomizare, în unele cazuri poate apărea o distribuţie inegală a factorilor de confuzie sau prognostic. Atunci când în urma randomizării a apărut o astfel de distribuţie inegală a factorilor de prognostic, analiza statistică se poate face stratificat, eliminând confuzia.

4. Urmărirea pacienţilor

După ce am aflat dacă studiul a fost randomizat şi dacă randomizarea a fost de calitate, ne interesează dacă toţi pacienţii care au intrat în studiu au fost luaţi în calcul la finalul studiului. Este important ca toţi pacienţii care au intrat în studiu să fie urmăriţi până la ieşirea din studiu. Dacă o parte dintre pacienţi au fost pierduţi din urmărire numim acest lucru «drop out», iar o rată mică de drop out ne garantează calitatea studiului. De ce nu este indicat să pierdem pacienţi din urmărire? Există mai multe moduri în care pierderea pacienţilor din evidenţă afectează veridicitatea concluziilor:

a. Dacă pacienţii din drop-out s-au pierdut din cauza efectelor adverse ale tratamentului, atunci absenţa lor din analiza statistică ar conduce la o supraestimare a beneficiului adus de tratament
b. Dacă pacienţii din drop-out s-au pierdut din cauza decesului trebuie cunoscută această situaţie, deoarece decesul poate avea legătură cu tratamentul sau poate fi cauzat de un eveniment independent de tratament (ex. un accident de circulaţie, de muncă etc.).

Care este limita acceptabilităţii pierderii din urmărire?

Aşa cum am arătat şi în articolul privind studiile prognostice (Sgarbură et al, 2006), există câteva reguli. O pierdere mai mare de 20% dintre pacienţi aduce prejudicii serioase calităţii studiului. Jurnalele de calitate nu publică studii cu follow-up mai mic de 80% (de ex., ACP Journal Club şi Evidence Based Medicine, după Straus et al.)

Nu este de ajuns ca toţi pacienţii să fie urmăriţi. Ei trebuie urmăriţi un timp suficient de lung pentru a ne da seama de efectele tratamentului. Un studiu privind un medicament antiepileptic care are urmărire 100% la o lună este categoric neconcludent.

Un studiu publicat în 2003 în New England Journal of Medicine (Krack et al.) prezintă evoluţia pacienţilor cu stimulare cerebrală profundă la 5 ani de la intervenţie. Dintre cei 49 de pacienţi înrolaţi, 4 au fost pierduţi la follow-up ceea ce înseamnă 8,16%. În studiu au decedat 3 pacienţi (6,12%). În conformitate cu regula „dar dacă…“ (Sgarbură et al., 2006), putem evalua cel mai prost scenariu („worst case scenario“) presupunând că pacienţii pierduţi din observaţie au decedat şi ei. Atunci rata de deces este de 14,28%. Pentru eşantionul de 49 de pacienţi din studiu între cele două procente nu există o diferenţă semnificativă (p-value = 0.18).

Un studiu publicat în 2006 în New England Journal of Medicine (SAINT1 trial investigators) cercetează eficacitatea NXY-059 în accidentul vascular acut ischemic într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo. Rezultatele sunt evaluate la 90 de zile cu ajutorul scalei Rankin modificate pentru dizabilitate şi cu ajutorul indicelui Barthel şi s-au realizat evaluări

clinice intermediare la 24 şi 72 ore, 7 şi 30 de zile. Rezultatele arată că s-a înregistrat o diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte reducerea dizabilităţii între pacienţii trataţi cu NXY-059 şi cei trataţi cu placebo, dar nu au existat diferenţe semnificative în ceea ce priveşte alte criterii. Pentru urmărirea unui astfel de obiectiv prognostic („outcome"), un interval de urmărire de 90 de zile este suficient.

5. Analiza pacienţilor

Odată ce pacienţii sunt repartizaţi într-un grup de studiu, este important să rămână aşa până la finalul studiului. În caz contrar, este afectată calitatea randomizării. S-a observat însă că există diferenţe semnificative între pacienţii care îşi iau (complianţi) şi cei care nu-şi iau (necomplianţi) medicaţia, chiar dacă aparţin lotului placebo. Pacienţii care trec dintr-un grup de medicaţie în celălalt sau cei care părăsesc studiul au anumite caracteristici de aceea analizarea lotului rămas, fără a lua în calcul şi aceşti pacienţi, ar modifica echilibrul loturilor. Pentru a păstra valoarea randomizării realizate la începutul studiului, trebuie să analizăm loturile aşa cum au fost ele alocate iniţial ceea ce se numeşte „intention-to-treat" analysis. Aşadar atunci când citim un RCT trebuie să căutăm la design-ul studiului aceste cuvinte cheie care garantează corectitudinea analizei.

Spre exemplu, studiul privind eficacitatea rt-PA în accidentul vascular ischemic acut (Stroke rt-PA study group, NEJM, 1995) cu un design randomizat în bloc şi stratificat a beneficiat de analiză statistică de tip „intention-to-treat".

6. Dublu-orb vs. simplu-orb

Designul orb este motivat atât de atitudinea pacienţilor faţă de tratament cât şi de modalitatea în care medicii raportează efectele tratamentului. Atunci când pacienţii ştiu că aparţin grupului placebo nu mai sunt complianţi la tratament. De aceea, designul simplu-orb presupune că pacienţii nu ştiu cărui grup terapeutic au fost repartizaţi. Atunci când medicii ştiu faptul că un anumit pacient a fost repartizat grupului placebo, au tendinţa de a raporta efectele medicaţiei ca fiind mai puţin benefice decât sunt, în timp ce, dacă ştiu că pacientul face parte din grupul cu medicamentul studiat, au tendinţa de a considera medicamentul mai eficient decât este.

De aceea un design dublu-orb care presupune că nici medicul nu ştie din ce grup face parte pacientul consultat este mai demn de încredere decât un design simplu-orb. Studiul citat mai sus privind eficacitatea NXY-059 a avut un design dublu-orb la fel ca majoritatea covârşitoare a studiilor terapeutice de referinţă.

7. Alte tratamente

Tratamentul studiat reprezintă „intervenţia" în timp ce alte tratamente administrate se denumesc „co-intervenţii". Un design dublu-orb previne administrarea de co-intervenţii pacienţilor din lotul placebo ceea ce ar putea modifica semnificativ rezultatele studiului.

IMPORTANŢA STUDIULUI

Odată ce am apreciat că studiul pe care îl citim este valid, trebuie să aflăm dacă este un studiu important din punct de vedere clinic. Din acest punct de vedere, trebuie să răspundem la 2 întrebări (Sacket et al, 2000):

1. Care este magnitudinea efectului terapeutic?
2. Cât de precisă este estimarea efectului terapeutic?

Pentru a hotărî dacă utilizăm sau nu un anumit tratament, trebuie să parcurgem 2 paşi (Straus et al, 2005): să găsim cea mai utilă expresie clinică a rezultatelor studiului şi să comparăm aceste rezultate cu cele obţinute prin altă medicaţie pentru aceeaşi boală.

1. Magnitudinea efectului terapeutic

Există mai multe modalităţi prin care poate fi estimată magnitudinea efectului terapeutic. În acest scop vom defini mai multe elemente:

- **CER** – „control event rate": reprezintă rata evenimentului negativ în lotul de control/martor. Spre exemplu, într-un studiu privind eficacitatea medicaţiei din scleroza multiplă, CER este definit ca rata recăderilor în lotul control în timpul de urmărire dat sau, într-un studiu privind prevenţia accidentului vascular la cei care primesc statine, CER este rata recurenţei AVC în lotul placebo în timpul de urmărire (ex. 5 ani).
- **EER** – „experimental event rate" reprezintă rata evenimentului negativ în lotul experimental, căruia i se administrează medicaţia testată. Spre exemplu, EER este rata recăderilor în lotul căruia i se administrează medicaţia experimentală pentru scleroză multiplă.
- **ARR** – „absolute risk reduction": reprezintă diferenţa între CER şi EER, practic cu cât scade riscul de recădere/boală în lotul experimental faţă de lotul de control.
- **RRR** – „relative risk reduction": reprezintă raportul din ARR şi CER, adică practic beneficiul medicamentului studiat raportat procentual la control.
- **NNT** – „number needed to treat": se calculează ca 1/ARR, este un număr întreg, şi reprezintă numărul de pacienţi pe care trebuie să-i tratăm în lotul experimental pentru a preveni apariţia a încă unui eveniment negativ.
- **ARI** – „absolute risk increase": reprezintă diferenţa între efectele adverse apărute la lotul studiat şi cel de control.
- **RRI** – „relative risk increase": reprezintă diferenţa ratelor efectelor adverse raportată la rata din lotul control.

- **NNH** – „number needed to harm“: se calculează ca 1/ARI şi ne indică numărul de pacienţi care trebuie incluşi în lotul experimental pentru a cauza încă un efect advers.

Pentru NNT şi NNH trebuie să precizăm întotdeauna durata urmăririi. În continuare, pentru a exemplifica, în tabelul 3 am calculat aceşti indici din rezultatele unui studiu RCT privind eficienţa terapiei intramusculare cu interferon ß-1a (IFN ß-1a) la pacienţii cu scleroză multiplă (Jacobs et al, NEJM, 2000). În acest caz, numărul de pacienţi care trebuie trataţi pentru a preveni apariţia de noi leziuni este de 4. Cu cât NNT este mai mic, cu atât rezultatele studiului sunt mai impresionate. Interpretarea NNT este următoarea: este necesar să tratăm cel puţin 4 dintre pacienţi cu IFN ß-1a pentru a preveni apariţia unei noi leziuni la 18 luni (evidenţiate prin IRM cerebral), la unul dintre ei. Invers, cu cât NNH este mai mare, cu atât tratamentul este mai sigur, pentru că este nevoie să tratăm mulţi pacienţi înainte ca la unul dintre ei să apară efectul advers studiat.

Un alt exemplu dat de Straus et al. este NNT = 10 pentru endarterectomie carotidiană comparativ cu terapia medicamentoasă: este nevoie să realizăm endarterectomii la 10 pacienţi pentru ca la unul dintre ei să se evite un AVC major sau decesul la 2 ani (lotul control este protejat în acest caz cu terapie medicamentoasă).

2. Precizia estimării

Estimarea noastră este precisă dacă intervalul de încredere 95% are limite apropiate de NNT calculat. Intervalul de încredere 95% reprezintă intervalul în care se încadrează valorile obţinute pentru 95% din eşantion. Cu cât eşantionul pe care s-a realizat studiul este mai mare, cu atât limitele intervalului de încredere sunt mai apropiate de NNT. Odată ce cunoaştem limitele acestui interval de încredere trebuie să hotărâm dacă ele sunt semnificative clinic. Dacă limita superioară este prea mare atunci s-ar putea să nu aibă rost să aplicăm un tratament deoarece trebuie să tratăm prea multe persoane pentru a preveni un eveniment negativ la un singur pacient.

O aplicaţie java de pe www.cebm.utoronto.ca realizează calculul NNT cu 95% interval de încredere în doar câteva secunde după introducerea datelor din articol. Aplicaţia este gratuită şi disponibilă pentru palm sau pocket pc astfel încât poate fi utilizată cu uşurinţă în practică.

APLICABILITATEA REZULTATELOR

Dacă am constatat că studiul terapeutic pe care îl consultăm este valid din punct de vedere ştiinţific şi important clinic, trebuie să mai răspundem câtorva întrebări înainte de a decide să îl aplicăm pacienţilor noştri. Întrebările (Straus et al, 2005) sunt în mare parte uşor de intuit de către un clinician experimentat:

1. Este pacientul nostru într-atât de diferit de pacienţii din studiu încât studiul să nu se poată aplica?
2. Tratamentul este realizabil în unitatea noastră sanitară?
3. Care este beneficiul şi, respectiv, nocivitatea tratamentului în cazul pacientului nostru?
4. Care sunt aşteptările pacientului nostru legate de tratament şi rezultate?

Răspunsul la primele două întrebări ne este mai uşor accesibil, dar aplicarea principiilor medicinei bazate pe dovezi va facilita răspunsul şi la a treia întrebare.

1. Caracteristicile pacientului

O modalitatea de obiectivare a asemănării dintre pacientul nostru şi pacienţii incluşi în studiu este aplicarea criteriilor de includere. Dacă pacientul nostru răspunde criteriilor de includere în studiu, atunci îi putem aplica tratamentul studiat. Uneori ne putem lovi de obstacole pe care le putem bănui ca irelevante clinic (în unele cazuri vârsta). De aceea este mai important să aflăm dacă principalele caracteristici legate de pacient şi boala sa corespund caracteristicilor pacienţilor din studiu. Există puţine situaţii în care apar deosebiri majore, iar acestea sunt legate în special de calitatea răspunsului imun, comorbidităţi şi alte idiopatii.

2. Disponibilitatea tratamentului

Disponibilitatea tratamentului nu se referă numai la prezenţa unui produs farmaceutic pe piaţa unei ţări, ci şi la posibilităţile pe care le are pacientul de a-şi procura tratamentul. Aici se pune problema dacă spitalul poate să realizeze tratamentul/procedura respectivă, dacă sistemul de asigurări acoperă terapia sau dacă pacientul poate suporta singur costul.

Atunci când este vorba despre o intervenţie, spre exemplu stimularea cerebrală profundă (DBS), se pune problema dacă procedura s-a implementat la nivelul ţării şi, dacă da, care este amploarea ei – câţi

Tabelul 3

Calculele aplicate studiului Jacobs et al., NEJM, 2000

	CER	EER	ARR	RRR	NNT
Tratament cu IFN β-1a iniţiat în timpul primului episod de SM • urmărire la 18 luni, eveniment negativ: leziuni noi IRM	118 pacienţi	132 pacienţi	|CER-EER|	|CER-EER| / CER	1/ARR
	82%	53%	29%	35%	4

pacienţi sunt supuşi anual intervenţiei (Deuschl et al, NEJM, 2006).

3. Beneficiu vs. nocivitate

Pentru a estima beneficiile şi dezavantajele administrării tratamentului la pacientul nostru putem aplica două metode. În oricare caz trebuie cunoscută o nouă mărime PEER – „patient's expected event rate care", ca şi CER şi EER, se referă la evenimentul negativ ce poate rezulta în absenţa tratamentului.

a. Metoda pe baza PEER

Această metodă este mai dificilă dar mai riguroasă; rareori o putem aplica însă în practica clinică. Există patru căi prin care putem estima valoarea PEER (Straus et al, 2005):

- Putem să considerăm că pacientul nostru are acelaşi risc de a trăi evenimentul negativ ca şi pacienţii din lotul control, deci presupunem PEER = CER
- Dacă studiul are un subgrup de pacienţi cu caracteristici foarte apropiate celor ale pacientului atunci putem presupune că PEER = $CER_{subgrup}$. Este însă mai puţin probabil să găsim un pacient atât de similar subgrupului din studiu.
- Dacă studiul include un ghid de predicţie clinică, putem utiliza acest ghid pentru a estima PEER
- Putem căuta o altă lucrare care să descrie prognosticul pacienţilor netrataţi cu tratamentul care ne interesează şi să considerăm că prognosticul lor este PEER pacientului nostru.

Toate cele patru situaţii ne furnizează o valoare PEER. Utilizăm această valoare pentru a calcula NNT-ul pacientului nostru. De ce are el un NNT diferit din cel din studiu? Deoarece, aşa cum am arătat mai înainte, pacientul nostru este similar dar nu identic pacienţilor din studiu aşadar, dacă s-ar constitui un lot de pacienţi ca cel pe care dorim să-l tratăm, analiza lor ar scoate la iveală mărimi diferite ale CER, EER şi NNT. Valoarea NNT poate fi apopiată dar este totuşi diferită şi o calculăm astfel:

$NNT_{pacient}$=1 / (PEER x RRR)

Similar calculăm NNH pentru că şi această mărime este diferită:

$NNH_{pacient}$= 1/ (PEER x RRI)

Calculele complicate sunt dificil de realizat fără un calculator dar câţiva autori au realizat o nomogramă pentru estimarea NNT similară celei utilizate pentru estimare LR în studiile privind diagnosticul, prezentată în figura 3 (Chatellier et al, 1996).

b. Metoda pe baza NNT

Această a doua metodă este mai rapidă, însă are un grad mai ridicat de aproximaţie. Folosim un parametru „f" care reprezintă fracţia, raportul dintre riscul pacientului nostru dacă ar primi doar tratament „control" şi riscul lotului de control. Pentru un pacient cu risc mai mare decât lotul control din experiment f > 1, pentru un pacient cu risc mai mic decât lotul din studiu f este subunitar. Pentru a afla NNT-ul pacientului nostru împărţim pur şi simplu NNT-ul din studiu la valoarea f.

Spre exemplu, un pacient aflat într-o stare ceva mai gravă de deteriorare cognitivă în boala Alzheimer poate avea un f = 2 (experienţa noastră clinică sau alte studii cu astfel de pacienţi ne spun că prognosticul său la 1 an este de 2 ori mai prost decât al pacienţilor trataţi cu Donepezil). Într-un astfel de studiu de estimare a efectelor tratamentului cu Donepezil (după Straus et al.) s-a calculat NNT = 8. În acest caz, pentru pacientul nostru, împărţim NNT-ul din studiu la 2 şi obţinem $NNT_{pacient}$ = 8/2 = 4. Aşadar beneficiul este mai mare. Invers, dacă riscul pacientului nostru este mai mic decât al pacienţilor din studiu (estimăm f = 0,8) atunci obţinem $NNT_{pacient}$ = 8/0,8 = 10. Beneficiul

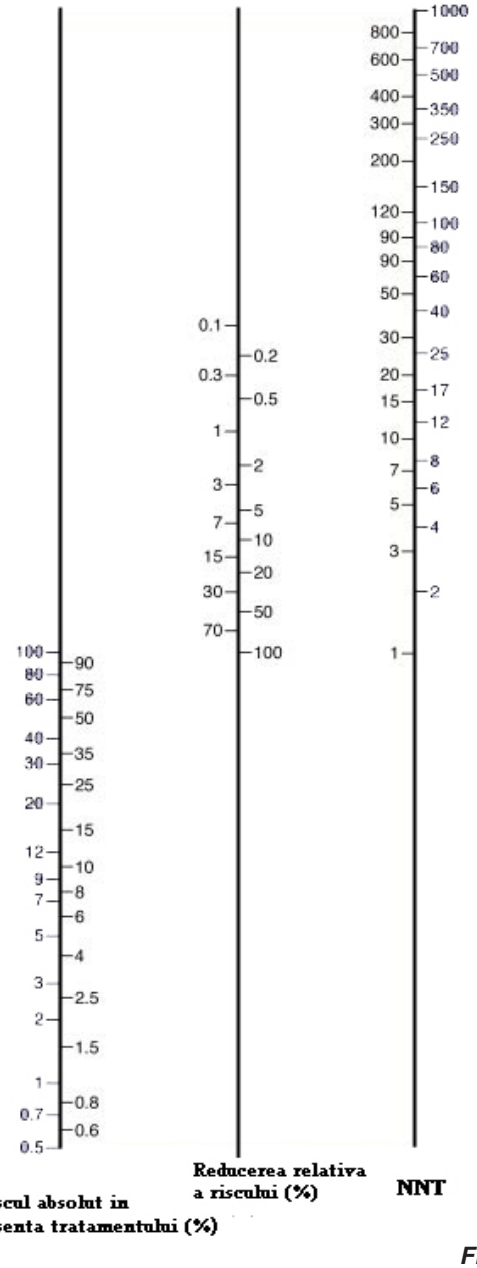

Figura 3
Nomogramă pentru estimarea NNT (după Chatellier)

adus de tratament este ceva mai mic dar în continuare semnificativ. Un „f'" se defineşte pentru efectele adverse pe care le poate avea tratamentul asupra pacientului nostru şi putem aplica acest f' în calcularea $NNH_{pacient.}$

4. Aşteptările pacientului

Dincolo de graba de a aplica un tratament „salvator", medicul trebuie să estimeze şi dorinţele pacientului, viziunea acestuia asupra bolii, aşteptările sale de la tratament. Astăzi medicul şi pacientul sunt consideraţi parteneri în alianţa terapeutică, iar decizia terapeutică trebuie împărţită cu pacientul. Modalităţile prin care medicul sondează aşteptările pacientului au fost descrise de variaţi autori pentru situaţii generale sau pentru anumite boli, spre exemplu neoplazii sau scleroză multiplă (Bates şi Fredrikson, 2003, Baile et al, 2000, Back et al, 2005, Sgarbură şi Popescu, 2006) şi nu este rolul acestui articol să detalieze partea de comunicare.

Însă din punctul de vedere al medicinei bazate pe dovezi se poate da o valoare cantitativă potenţialului beneficiu:

- **LHH** – likelihood of being helped and harmed: raportul dintre beneficiul adus de terapie şi nocivitatea ei.

LHH se calculează astfel: LHH = (1/NNT):(1/NNH). Aplicăm raţionamentul la exemplul dat pentru calculul NNT: în loc să-i spunem pacientului cu scleroză multiplă ca are o şansă din patru de a nu dezvolta noi leziuni într-un interval de 18 luni, putem să-i dăm o altă informaţie. Presupunem că NNT este cel calculat mai sus (4) şi că ar avea un NNH = 2400. Atunci LHH = 0,2/0,0004 = 500 ceea ce se interpretează astfel: pacientul nostru are de 500 de ori mai multe şanse să beneficieze în urma tratamentului decât să-i facă rău. Putem utiliza NNT şi NNH din studiu şi-atunci numărul obţinut este aproximativ sau putem utiliza $NNT_{pacient}$ şi $NNH_{pacient.}$.

Studiile terapeutice sunt cheia un practici medicale încununate de succes. Analiza lor este destul de complicată şi presupune un spirit critic ascuţit pentru detectarea inadvertenţelor metodologice, dar şi o capacitate de sinteză şi cuantificare, bazată pe o serie de formule importante. Efortul depus de medic este însă recompensat de faptul că reuşeşte să ia cele mai bune decizii clinice.

BIBLIOGRAFIE

1. http://www.acgme.org
2. http://www.cebm.utoronto.ca
3. http://www.clinicalevidence.com
4. http://www.cochrane.org
5. **Altman DG, Bland JM** – Treatment allocation in controlled trials: why randomise? *BMJ*, 1999, 318, 1209.
6. **Back AL, Arnold RM, Baile WF, Tulsky JA, Fryer-Edwards K** – Approaching difficult communication tasks in oncology. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55, 164-177.
7. **Badenoch D, Heneghan C** – Evidence-based medicine toolkit. London, UK: *BMJ Books*, 2005.
8. **Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al** – SPIKES. A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologis*, 2000, 5, 302-311.
9. **Bates D, Fredrikson S** – Early Management of Multiple Sclerosis, MS Forum, San Francisco, 2003.
10. **Băicuş C** – Medicina bazată pe dovezi. *Stetoscop*, 2004, 33-34, 25.
11. **Băicuş C** – Medicina bazată pe dovezi. *Stetoscop*, 2005, 35, 35.
12. **Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D et al** – The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ*, 1996, 312, 426-429.
13. **Dawson B, Trapp RG** – Basic & Clinical Biostatistics. Appleton & Lange, New York, 2004.
14. **Deuschl G et al** – A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *NEJM*, 2006, 355, 896-908.
15. **Djulbergovic B, Morris L, Lyman GH** – Evidentiary challenges to evidence-based medicine. *J Eval Clin Pract*, 2000, 6 (2), 99-109.
16. **Evidence-Based Medicine Working Group** – Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 1992, 268, 2420-2425.
17. **Goodall JA, Kosmidis JC, Geddes AM** – Effect of corticosteroids on course of Guillain Barre syndrome. *Lancet*, 1974, 1, 524-526.
18. **Guyatt GH, Rennie DR, editors** – Users' guide to medical literature: a manual for evidence-based practice. Chicago, IL: *AMA Press*, 2002.
19. **Herxkeimer A** – Corticosteroids in Guillain-Barre syndrome. *Lancet*, 1071, 1, 1284.
20. **Hughes RA, Swan AV, van Koningsveld R, van Doom PA** – Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 19 (2).
21. **Jacobs LD et al** – Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a firs demyelinating event in multiple sclerosis.
22. **Krack P, Batir A, Van Blercom N et al** – Five-year follow-up of bilateral stimulation of the Subthalamic Nucleus in advanced Parkinson's disease. *NEJM*, 2003, 349 (20), 1925-1934.
23. **Machin D, Campbell MJ** – Design of studies for medical research. England, Wiley, 2005.
24. **Richardson WS** – Teaching evidence-based practice on foot. *Evid Based Med*, 2005, 10, 98-101.
25. **Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM et al** – Evidence-based medicine: what it is and what it isn't [editorial]. *BMJ*, 1996, 312, 71-72.
26. **Sackett DL, Straus SE, Scott Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB** – Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. Toronto, Canada: Churchill Livingstone, 2000.
27. SAINT-1 trial investigators. NXY-059 for Acute Ischemic Stroke. *NEJM*, 2006, 354, 588-600.
28. **Sgarbură O, Popescu BO, Băjenaru O** – Neurologia bazată pe dovezi: evaluarea studiilor privind prognosticul. *Revista Română de Neurologie*, 5, 152-155, 2006.
29. **Sgarbură O, Popescu B** – Strategii practice privind comunicarea diagnosticului pacienţilor neoplazici. *Stetoscop*, 2006, 51, 38-40.
30. **Straus SE, Scott Richardson W, Glasziou P, Haynes RB** – Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. Toronto, Canada: Churchill Livingstone, 2005.
31. **Sullivan RL, Reeves AG** – Steroids and Guillain-Barre syndrome. *Lancet*, 1975, 1, 412.
32. **The Dutch Guillain Barre Study Group** – Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. *Ann Neurol*, 1994, 35 (6), 749-752.
33. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *NEJM*, 1995, 333, 1581-1587.
34. **van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG et al** – Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet*, 2004, 363, 192-196.